



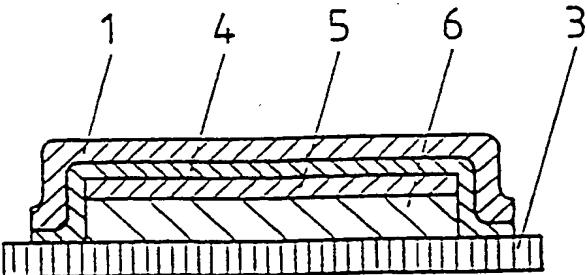
(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61M 35/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/17237 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Oktober 1992 (15.10.92)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/00513		(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 23, D-5047 Wesseling (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 9. März 1992 (09.03.92)		
(30) Prioritätsdaten: P 41 10 027.1 27. März 1991 (27.03.91) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), US.
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Str. 55, D-5450 Neuwied 12 (DE).		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>) : ANHÄUSER, Dieter [DE/DE]; Rengsdorfer Str. 4, D-5451 Melzbach (DE). DEURER, Lothar [DE/DE]; Ringstr. 79, D-5400 Koblenz 1 (DE). HILLE, Thomas [DE/DE]; Reckstr. 17, D-5450 Neuwied (DE). STEINBORN, Peter [DE/DE]; Weingartenstr. 35, 5450 Neuwied 22 (DE).		(Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.)

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC PLASTER

(54) Bezeichnung: TRANSDERMAL THERAPEUTIC PLASTER

(57) Abstract

Process for the continuous production of transdermal therapeutic plasters having a backing, an adhesive active agent storage layer and a removable protective layer, whereby the loss of material during manufacture is minimised, in which, in a strip laminate with an adhesive backing (1) and the removable protective layer (3) individual, rectangular adhesive active material storage sections (2) are laid longitudinally one behind the other between the layers (2, 3), said sections having equal empty spaces between them longitudinally and being of such a width that the backing (1) and the removable protective layer (3) project beyond them on both sides of the backing (1) and the protective layer (3), and firstly the adhesive backing (1) is separated by stamping so that the stamped line (1a) runs around the individual active agent storage sections (2) at a clear distance from their outer borders, the grid-like sectioning thus formed in the adhesive backing (1) with no active agent is removed and then the protective layer (3) is separated in the interstices formed between the active agent storage sections (2).



(57) Zusammenfassung

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung transdermaler therapeutischer Pflaster, die eine Rückschicht, eine haftklebende Wirkstoffreservoirschicht und eine wiederablösbare Schutzschicht aufweisen, wobei der Wirkstoffverlust während der Konfektionierung minimiert wird, gekennzeichnet dadurch, daß bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat mit einer haftklebenden Rückschicht (1) und der wiederabköbbaren Schutzschicht (3) zwischen die Schichten (2, 3) in Längsrichtung hintereinander einzelne, viereckige, haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte (2) eingelegt werden, die in Längsrichtung zwischen sich gleiche lichte Abstände aufweisen und deren Breite so bemessen wird, daß sie auf beiden Seiten von der Rückschicht (1) und der wiederabköbbaren Schutzschicht (3) überragt werden und daß zunächst die haftklebende Rückschicht (1) durch Stanzen so durchtrennt wird, daß die Stanzlinie (1a) rund um die einzelnen Wirkstoffreservoirabschnitte (2) mit deutlichem Abstand von deren Außenbegrenzungen verläuft, daß der dabei entstehende gitterartige Verschnitt der wirkstofffreien haftklebenden Rückschicht (1) entfernt und daß anschließend in den entstandenen Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten (2) die Schutzschicht (3) durchtrennt wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	CN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CC	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

Beschreibung

Transdermales therapeutisches Pflaster

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung transdermaler therapeutischer Pflaster mit einer Rückschicht, einer haftklebenden Wirkstoffreservoirschicht und einer wiederablösaren Schutzschicht, wobei produktionsbedingter Wirkstoffverlust minimiert wird.

Transdermale therapeutische Pflaster (im weiteren TT-Pflaster) sind auf die Haut aufzubringende Arzneiformen mit dem Aussehen traditioneller Pflaster, die über die Haut abzugebende Arzneistoffe enthalten und als transdermale therapeutische Systeme bekannt sind. Ein therapeutisches System kann einen oder mehrere Arzneistoffe enthalten, die in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgegeben werden ("Heilmann, Klaus: Therapeutische Systeme Konzept und Realisation programmierter Arzneiverabreichung", 4. Auflage, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1984, S. 26).

Die therapeutische Nutzung derartiger Arzneiformen ist bekannt. Die Darreichungsform sind meist aus mehreren Schichten aufgebaut und bestehen im einfachsten Falle aus einer Rückschicht, einem selbstklebenden Wirkstoffreservoir und einer vor der Applikation zu entfernenden Schutzschicht. Aus einleuchtenden Gründen sind für TT-Pflaster runde oder geometrische Formen mit abgerundeten Ecken das Design der Wahl. Zur Serienproduktion von TT-Pflastern geeignete Verfahren müssen einen einheitlichen Wirkstoffgehalt der einzelnen Pflaster gewährleisten. Sie sollen so einfach sein, daß die Produktion zu wirtschaftlich sinnvollen Kosten möglich ist, d.h. daß vor allem der Wirkstoffverlust gering gehalten werden muß.

Derartige Verfahren sind bekannt. Ein in der DE-PS 32 22 800 beschriebenes medizinisches Abgabesystem zur Verabreichung eines Wirkstoffs über die Haut besteht aus einer Unterlage, einem angrenzenden, einen Wirkstoff und eine Flüssigkeit, ein rheologisches Mittel wie Cellulose, ein Polysaccharid oder eine Siliciumverbindung enthaltendes Reservoir sowie eine an das Reservoir angrenzende Membran zur Bestimmung der Abgabegeschwindigkeit des Wirkstoffes aus dem System. Dieses System hat Nachteile. So ist die Einzeldosierung durch Aufstreichen einer flüssigen Zubereitung mit definierter Fläche und Dicke sehr schwierig, weshalb bei der Herstellung mit Wirkstoffverlust durch wegen

abweichender Arzneistoffbeladung auszusondernde Einzelstücke zu rechnen ist. Außerdem besteht bei Beschädigung der Membran die Gefahr der schlagartigen Wirkstoffabgabe, was für den Patienten fatale Folgen haben kann.

Das therapeutische System der DE-PS 36 29 304 besteht aus einem einen flüssigen Wirkstoff oder eine flüssige Wirkstoffzubereitung enthaltenden und einen oder mehrere allseitig von einer Matrix umgebene Hilfsstoffe mit Stütz- und Verteilungsfunktion aufweisenden Wirkstoffdepot mit einer abdeckenden Rückschicht, einer die Wirkstoffabgabe steuernden Matrix und einer haftklebenden Fixierungseinrichtung. Sie weist den Nachteil auf, daß nur flüssige Wirkstoffe oder Wirkstoffzubereitungen zugelassen sind, deren Dosierung so hohe Anforderungen stellt, daß eine wirkstoffverlustfreie Produktion nicht gewährleistet ist.

Bei einem durch die DE-PS 33 15 272 bekannten Verfahren werden zur Fertigung der TT-Pflaster wirkstoffhaltige Haftkleberschichten auf eine wirkstoffundurchlässige Schutzschicht aufgebracht und mit einer ebenfalls wirkstoffundurchlässigen Rückschicht abgedeckt. Beim Ausstanzen der Einzelpflaster werden alle Schichten außer der wiederablösaren Schutzschicht durchtrennt. Durch den zwischen den Einzelpflastern stehendenbleibenden Verschnitt kann der Wirkstoffverlust erheblich sein, wobei zu berücksichtigen ist, daß die in der transdermalen Therapie eingesetzten Wirkstoffe Sondermüll sind.

Der Erfindung liegt danach die Aufgabe zugrunde, ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von TT-Pflastern bereitzustellen, bei dem Wirkstoffverlust möglichst weitgehend unterbunden werden und das technisch wenig aufwendig ist. Die Aufgabe wird durch das Verfahren nach Anspruch 1 gelöst. Bei diesem wird das Wirkstoffreservoir durch bekannte Beschichtungstechniken wie Beschichtung mit wirkstoffhaltigen Haftkleberlösungen, wäßrigen Haftkleberdispersionen oder aufgeschmolzenen Haftklebermassen hergestellt.

Das wirkstoffhaltige Reservoir aus wirkstoffhaltiger Haftklebeschicht und Rückschicht wird durch Quer- und Längsschneiden des Beschichtungsmaterials in Quadrate oder Rechtecke geschnitten. Die viereckigen Reservoirs werden mit der durch den wirkstoffhaltigen Haftkleber gebildeten Schicht mittig in gewünschtem Abstand auf eine allseitig überstehende, wiederablösbare Schutzschicht geklebt. Anschließend wird die Schutzschicht mit einer mit wirkstofffreiem Haftkleber beschichteten Rückschicht abgedeckt, die deutlich breiter ist als die Wirkstoffreservoirs, aber nicht so breit sein muß wie die Schutzschicht. Die Rückschicht des Reservoirs wird damit zur Sperrsicht, die verhindert, daß eine Wirkstoffmigration in die wirkstofffreie Haftkleberschicht erfolgt.

Das anschließende Ausstanzen erfolgt entlang außerhalb der Wirkstoffreservoir verlaufenden Konturen. Dabei wird die haftklebende Rückschicht durchtrennt, die wiederablösbare Schutzschicht bleibt unverletzt. Das zwischen den Einzelpflastern stehend bleibende Gitterwerk ist wirkstofffreier Abfall. Durch zur Laufrichtung senkrechttes Durchschneiden der Schutzschicht zwischen den Reservoiren entstehen die erfindungsgemäßen TT-Pflaster.

Das erfindungsgemäße TT-Pflaster ist mehrschichtig aufgebaut. Die Rückschicht kann aus flexilem oder nicht flexilem Material bestehen. Zu ihrer Herstellung können Polymerfolien oder Metallfolien, etwa Aluminiumfolie allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, verwendet werden. Es können auch textile Flächengebilde Verwendung finden, wenn sie undurchlässig für die Bestandteile der wirkstofffreien, ggf. aus einem Weich- oder Klebrigmacher bestehenden Haftkleberschicht sind. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Rückschicht eine mit Aluminium bedampfte Folie.

Die Haftkleberschicht besteht aus einer Polymermatrix mit einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Geeignete Polymere sind Silicone, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymeren und Ester von hydriertem Kolophonium. Grundsätzlich kommen alle Polymere in Frage, die bei der Herstellung von Haftklebern eingesetzt werden und physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt sind solche, die als Blockcopolymere auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen, Polyisobutylenen oder Polymeren und Copolymeren aus Acrylat und/oder Methacrylat bestehen. Von den Blockcopolymeren auf Basis von Styrol und 1,3-Dienen finden bevorzugt lineare Styrol-Isopren-Styrol Blockcopolymere Verwendung.

Als Polymere auf Acrylatbasis sind beispielsweise Acrylatcopolymere aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure mit bzw. ohne Titanchelatester bevorzugt. Als Ester von hydriertem Kolophonium werden vorzugsweise insbesondere dessen Methyl- und Glycerin-ester verwendet.

Die Art der als Zusätze möglichen Weichmacher und Klebrigmacher hängt vom verwendeten Polymer ab. Die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind bekannt. Die Eigenklebrigkeit der Haftkleberschicht muß den dauernden Kontakt zur Haut allein sicherstellen. Sie kann im Hotmelt-Verfahren, als Lösung oder als Dispersionshaftkleber auf die Rückschicht aufgebracht werden.

Die Sperrsicht besteht vorzugsweise aus dem gleichen Material wie die Rücksicht. Sie soll während der Lagerung der Systeme die Diffusion des Wirkstoffes oder der Weichmacher aus dem Reservoir in die wirkstofffreie Haftkleberschicht verhindern.

Die Reservoirschicht besteht aus einer selbstklebenden Polymermatrix und dem Wirkstoff. Die Polymermatrix besteht aus einem Grundpolymer und gegebenenfalls den üblichen Zusätzen. Die Auswahl des Grundpolymers richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffes. Die Polymere können aus der gleichen Gruppe wie die wirkstofffreie Kleberschicht ausgewählt werden.

Als Wirkstoffe werden Substanzen verwendet, die ohne oder mit Resorptionsvermittler auf der Haut appliziert eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen.

Stoffe mit lokaler Wirkung sind zum Beispiel Antitranspirantia, Fungizide, Bactericide und Bacteriostatica.

Stoffe mit systemischer Wirkung sind beispielsweise Antibiotika, Hormone, Antipyretica, Antidiabetica, Koronardilatatoren, herzwirksame Glycoside, Spasmolytica, Antihypertonica, Psychopharmaka, Migränenmittel, Corticoide, Analgetica, Antikontrazeptiva, Antirheumatica, Anticholinergica, Sympatolytica, Sympatomimetica, Vasodilatatoren, Anticoagulantien und Antiarrhythmika.

Von dem verwandten Polymer und dem Wirkstoff abhängige mögliche Zusätze sind Weichmacher, Klebrigmacher, Stabilisatoren, Trägerstoffe, diffusions- und penetrationsregulierende Zusätze oder Füllstoffe. Die in Frage kommenden physiologisch unbedenklichen Substanzen sind bekannt. Die Eigenklebrigkeits der Reservoirschicht soll einen dauernden Kontakt zur Haut sicherstellen. Wie erwähnt, muß die Klebkraft der Reservoirschicht allein ausreichen, um die sichere Haftung der Reservoirschicht zu gewährleisten, da sie die Voraussetzung ist für eine ausreichende Wirkstoffabgabe des Systems. Sie kann durch den wirkstofffreien Haftkleberrand nicht kompensiert werden.

Die vor der Anwendung abzulösende Schutzschicht der Reservoirschicht kann beispielsweise aus denselben Materialien wie die zur Herstellung der Rücksicht verwendeten bestehen. Diese müssen jedoch - beispielsweise durch eine Siliconbehandlung - ablösbar gemacht werden. Andere ablösbare Schutzschichten sind beispielsweise Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u. ä.

Die Erfindung wird anhand einer Zeichnung und eines Ausführungsbeispiels erläutert. In der Zeichnung zeigt:

Fig. 1 das erfindungsgemäße TT-Pflaster in Draufsicht;

Fig. 2 das TT-Pflaster der Fig. 1, geschnitten entlang II-II.

Fig. 1 zeigt schematisch ein erfindungsgemäßes TT-Pflaster in Draufsicht. Auf der wiederablösaren hier rechteckigen Schutzschicht 3 liegt die mit wirkstofffreiem Haftkleber beschichtete Rückschicht 1 auf. Sie hat die Form eines Rechtecks mit abgerundeten Ecken. Andere Formen sind möglich. Die Stanzlinie 1a umreißt die Form der Rückschicht 1. Sie verläuft außerhalb des Laminats 2, um beim Ausstanzen Wirkstoffverlust zu vermeiden.

Innerhalb der Rückschicht 1 sind die Konturen des aus Reservoir 6 und Sperrsicht 5 bestehenden verdeckten rechteckigen Laminats 2 erkennbar. Die Rückschicht 1 überragt erfindungsgemäß das Laminat 2 allseitig. Es (2) hat die Form eines Vierecks, da es durch Querschneiden der zu einer Schmalrolle aufgewickelten Vorform entsteht. Durch die Wahl der Schnittrichtung bezogen auf die Laufrichtung kann bestimmt werden, ob beim Schneiden ein Rechteck, ein Quadrat, ein Parallelogramm oder ein Trapez entsteht. Die rechteckige Form wird bevorzugt. Zu beachten ist, daß beim Schneiden des Reservoirs nur bei der viereckigen Form des Laminats 2 Wirkstoffverluste wirklich vermeidbar sind.

Fig. 2 ist ein Querschnitt gemäß II - II der Fig. 1. Der Deutlichkeit wegen sind die Schichtdicken übertrieben dargestellt. Das Laminat 2 besteht aus dem Reservoir 6 und der Sperrsicht 5 und ruht auf der Schutzschicht 3, während die Sperrsicht 5 das Reservoir 6 von der die Rückschicht 1 bedeckenden wirkstofffreien Haftkleberschicht 4 trennt. Wie zu erkennen, wird das Laminat 2 von der Rückschicht 1 und der wirkstofffreien Haftkleberschicht 4 allseitig überragt.

Beispiel:

Zur Herstellung des vorzugsweise in Schmalrollen vorgelegten Reservoirlaminats werden 3,45 kg einer 47,83 Gew-%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymers aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat und Acrylsäure (Lösemittel : Ethylacetat : Heptan : Isopropanol : Toluol : Acetylaceton im Verhältnis von 37 : 26 : 26 : 4 : 1) mit 0,25 kg eines polyethylierten Glycerins mit C₈/C₁₀ Ethoxygruppen,

deren freie Hydroxylgruppen teilweise mit Capryl/Caprinsäuren verestert sind, 0,5 kg Methanol, 0,35 kg Glutarsäuremonomethylester, 0,125 kg eines Polymethacrylats auf Basis eines Copolymers aus Dimethylaminoethylmethacrylat und neutralen Methacrylsäureestern und 0,25 kg Buprenorpinbase eine Stunde lang innig vermischt.

Anschließend wird die Mischung so auf eine 420 mm breite transparente Polyesterfolie mit 50 µm Dicke aufgestrichen, daß das Flächengewicht der getrockneten Kleberschicht bei 120 g/m² liegt. Die durch Siliconbehandlung wieder ablösbare Polyesterfolie dient als Zwischenabdeckung. Nach dem Trocknen wird mit einer später als Sperrsicht dienenden wirkstoffundurchlässigen Polyesterfolie, Dicke 36 µm, Breite 420 mm, abgedeckt. Nach dem Schneiden des Laminats 2 in Längsrichtung in Abständen von 70 mm liegt das Laminat aus Zwischenabdeckung, Reservoirschicht und Sperrsicht in Schmalrollen vor.

Zur Herstellung der wirkstofffreien Kleberschicht werden 23,32 kg einer 47,83 Gew-%igen Polyacrylatlösung eines selbstvernetzenden Acrylatcopolymers aus 2-Ethylhexylacrylat, Vinylacetat- und Acrylsäure (Lösungsmittel : Ethylacetat : Heptan : Isopropanol : Toluol : Acetylaceton = 37 : 26 : 26 : 4 : 1) und 0,6 kg 2-Octyldodecanol 10 min lang verrührt und auf eine silikonisierte transparente 100 µm dicke und 406 mm breite Polyesterfolie so aufgestrichen, daß das Flächengewicht der getrockneten Kleberschicht bei 120 g/m² liegt.

Nach dem Trocknen wird die Kleberschicht mit einer später als Rücksicht des Systems dienenden 23 µm dicken und 406 mm breiten hautfarbenen Polyesterfolie abgedeckt. Paralleles Schneiden in Längsrichtung in Abständen von 90 mm ergibt das wirkstofffreie Kleberlaminat aus Zwischenabdeckung, wirkstofffreier Kleberschicht und Rücksicht, ebenfalls in Schmalrollen.

Für die Schutzschicht werden aus einer silikonisierten, 100 µm Polyesterfolie Schmalrollen von 90 mm Breite hergerichtet.

Eine Schmalrolle des Reservoirlaminats aus Sperrsicht, Reservoirschicht und Zwischenabdeckung wird in eine mit einer geeigneten bekannten Vorrichtung versehene Abrollvorrichtung so eingespannt, daß die Zwischenabdeckung unten liegt. Unmittelbar unter der Vorrichtung läuft senkrecht zum Reservoirlaminat die 90 mm breite, 100 µm dicke als Schutzschicht vorgesehene Polyesterfolie mit der silikonisierten Seite nach oben zu. Mit einer geeigneten Schneidevorrichtung werden Sperrsicht und Reservoirschicht des

Reservoirlaminats, nicht jedoch die Zwischenabdeckung, in Abständen von 35,7 mm senkrecht zur Laufrichtung durchtrennt. Über die Spenderkante der bekannten Vorrichtung wird im spitzen Winkel die Zwischenabdeckung abgezogen. Auf die unmittelbar unter der Spenderkante laufende silikonierte Polyesterfolie werden die Rechtecke aus Reservoirschicht und Sperrsicht mit einer Kantenlänge von 70 mm x 35,7 mm mittig aufgeklebt. Da die silikonierte Polyesterfolie kontinuierlich läuft, die Rechtecke aber im Takt gespendet werden, ergibt sich ein Abstand zwischen den Rechtecken von 20 mm.

An einer zweiten Kaschierstation wird das in Schmalrollen vorliegende Laminat aus Rückschicht, wirkstofffreier Kleberschicht und Zwischenabdeckung so eingelegt, daß die Zwischenabdeckung unten liegt. Die Zwischenabdeckung wird maschinell abgezogen, das verbleibende Laminat aus Rückschicht und wirkstofffreier Haftkleberschicht kantengerade und parallel zur Laufrichtung von oben auf die auf der Schutzschicht sitzenden Rechtecke aufgelegt und das ganze aufgewickelt. Die erfindungsgemäßen TT-Pflaster liegen damit als Schmalrolle vor und sind nun noch zu vereinzeln.

Hierzu wird mit einem Stanzwerkzeug, das die Form eines Rechtecks mit abgerundeten Ecken und 90 mm x 50 mm Kantenlänge hat, die Rückschicht ohne die Schutzschicht so durchtrennt, daß das Rechteck aus Sperrsicht und Reservoirschicht zentrisch in der ausgestanzten Fläche liegt. Das wirkstofffreie zwischen den Systemen liegende Gitterwerk wird als Abfall abgezogen. Durch zum Bandverlauf senkreiches Durchtrennen der Schutzschicht zwischen den einzelnen Systemen entstehen die erfindungsgemäßen TT-Pflaster, die anschließend verpackt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung transdermaler therapeutischer Pflaster, die eine Rückschicht, eine haftklebende Wirkstoffreservoirschicht und eine wiederablässbare Schutzschicht aufweisen, wobei der Wirkstoffverlust während der Konfektionierung minimiert wird.

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß
bei einem vorgelegten bandförmigen Laminat mit einer haftklebenden Rückschicht (1) und der wiederablässbaren Schutzschicht (3) zwischen die Schichten (2,3) in Längsrichtung hintereinander einzelne viereckige, haftklebende Wirkstoffreservoirabschnitte (2) eingelegt werden, die in Längsrichtung zwischen sich gleiche lichte Abstände aufweisen und deren Breite so bemessen wird, daß sie auf beiden Bandseiten von der Rückschicht (1) und der wiederablässbaren Schutzschicht (3) überragt werden und daß

zunächst die haftklebende Rückschicht (1) durch Stanzen so durchtrennt wird, daß die Stanzlinie (1a) rund um die einzelnen Wirkstoffreservoirabschnitte (2) mit deutlichem Abstand von deren Außenbegrenzungen verläuft,

daß der dabei entstehende gitterartige Verschnitt der wirkstofffreien haftklebenden Rückschicht (1) entfernt und daß anschließend in den entstandenen Zwischenräumen zwischen den Wirkstoffreservoirabschnitten (2) die Schutzschicht (3) durchtrennt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a ß
die haftklebende Wirkstoffreservoirschicht (2) vor dem Aufbringen auf die haftklebende Rückschicht (1) auf der zu dieser weisenden Seite durch eine wirkstoffundurchlässige Sperrsicht (5) abgedeckt wird.

//
Endprodukt des Verfahrens

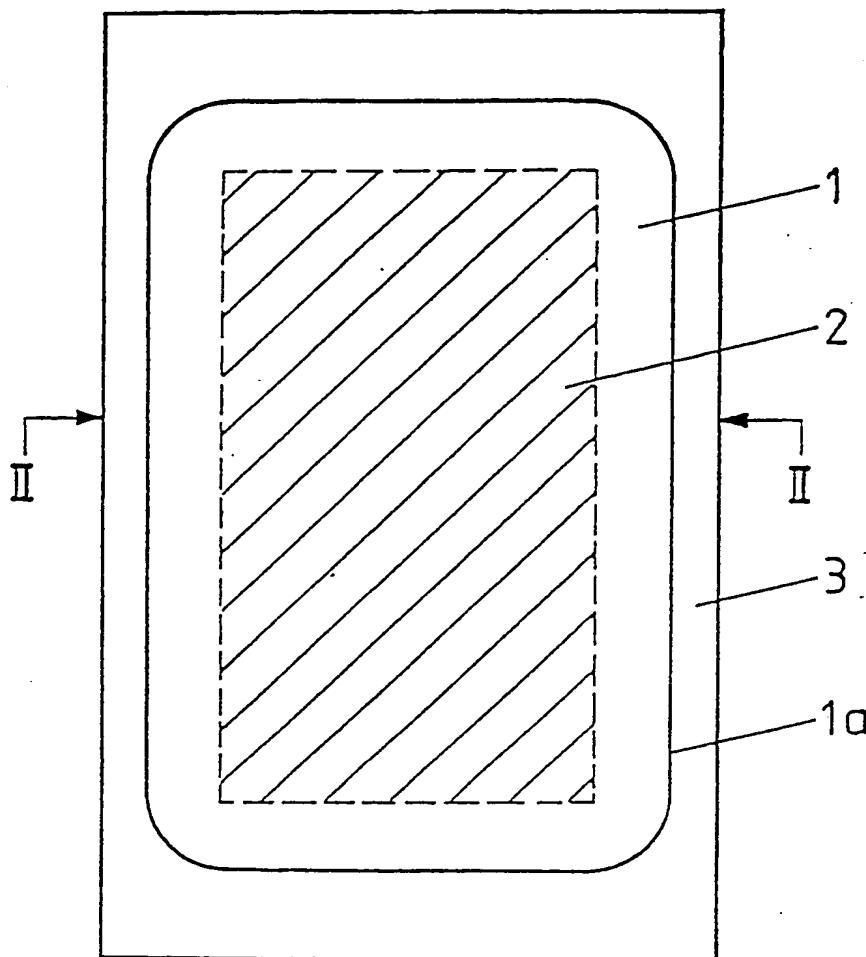


Fig. 1

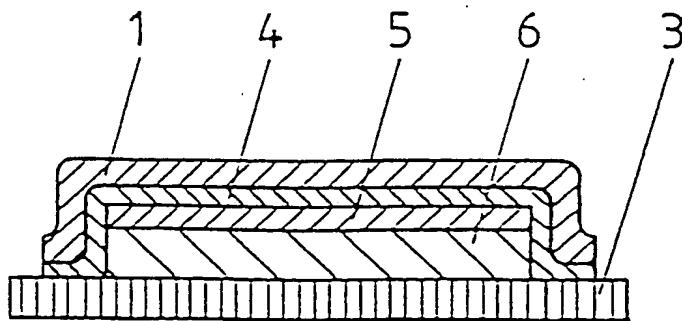


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/00513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 A61M 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 A61M; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A,0 242 827 (LOHMAN) 28 October 1987 see page 17, paragraph 3- page 18, paragraph 2; claim 22; figures 2,4 ---	1
A	DE, A,3 629 304 (LOHMANN) 24 March 1988 cited in the application see column 7, line 24- line 40; figures 2,3 ---	1
A	EP, A,0 335 231 (LOHMANN) 4 October 1989 see claim 7 ---	1
A	US, A,4 614 076 (BECTON) 30 September 1986 see the whole document -----	1

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 1992 (23.07.92)

Date of mailing of the international search report

31 July 1992 (31.07.92)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9200513
SA 56980

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 23/07/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0242827	28-10-87	DE-A, C AU-B- AU-A- DE-A- WO-A- JP-T-	3634016 608223 7283287 3775449 8706144 1500115	29-10-87 28-03-91 09-11-87 06-02-92 22-10-87 19-01-89
DE-A-3629304	24-03-88	AU-B- AU-A- DE-A- WO-A- EP-A, B JP-T- ZA-A-	606885 7803587 3777511 8801516 0261402 1503706 8706388	21-02-91 24-03-88 23-04-92 10-03-88 30-03-88 14-12-89 25-02-88
EP-A-0335231	04-10-89	DE-A- JP-A- US-A-	3810658 2049652 5044372	12-10-89 20-02-90 03-09-91
US-A-4614076	30-09-86	CA-A, C EP-A-	1266426 0202391	06-03-90 26-11-86

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 92/00513

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.K1. 5 A61M35/00

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierte Mindestpräfstoff?

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61M ;	A61K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP,A,0 242 827 (LOHMAN) 28. Oktober 1987 siehe Seite 17, Absatz 3 - Seite 18, Absatz 2;	1
	Anspruch 22; Abbildungen 2,4 ---	
A	DE,A,3 629 304 (LOHMANN) 24. März 1988 in der Anmeldung erwähnt	1
	siehe Spalte 7, Zeile 24 - Zeile 40; Abbildungen 2,3 ---	
A	EP,A,0 335 231 (LOHMANN) 4. Oktober 1989 siehe Anspruch 7 ---	1
A	US,A,4 614 076 (BECTON) 30. September 1986 siehe das ganze Dokument ---	1

¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt).

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

*P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde-
atum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröf-
fentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalem Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann unabdinglich ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendetermin des internationalen Recherchenberichts

23 JULY 1992

31.07.92

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Beilegisten

KOUSOURETAS Ι.

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9200513
SA 56980

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23/07/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0242827	28-10-87	DE-A, C	3634016	29-10-87
		AU-B-	608223	28-03-91
		AU-A-	7283287	09-11-87
		DE-A-	3775449	06-02-92
		WO-A-	8706144	22-10-87
		JP-T-	1500115	19-01-89
DE-A-3629304	24-03-88	AU-B-	606885	21-02-91
		AU-A-	7803587	24-03-88
		DE-A-	3777511	23-04-92
		WO-A-	8801516	10-03-88
		EP-A, B	0261402	30-03-88
		JP-T-	1503706	14-12-89
		ZA-A-	8706388	25-02-88
EP-A-0335231	04-10-89	DE-A-	3810658	12-10-89
		JP-A-	2049652	20-02-90
		US-A-	5044372	03-09-91
US-A-4614076	30-09-86	CA-A, C	1266426	06-03-90
		EP-A-	0202391	26-11-86

THIS PAGE BLANK (USP#0)